

## Příloha č. 3 k rozhodnutí o převodu registrace sp.zn.suzkls37033/2010

### SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

#### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Solusin 50 mikrogramů/ml Oční kapky, roztok

#### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Latanoprostum 50 mikrogramů v 1 ml očních kapek.  
1 kapka obsahuje přibližně 1,5 mikrogramů latanoprostu.

Pomocná látka: benzalkonium-chlorid 0,2 mg/ml  
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

#### 3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok  
Čirý, bezbarvý roztok.  
pH 6,4 – 7,0  
Osmolalita: 240 – 290 mOsm/kg

#### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

##### 4.1 Terapeutické indikace

Snížení zvýšeného nitroočního tlaku u pacientů, kteří trpí glaukomem s otevřeným úhlem a okulární hypertenzí.

##### 4.2 Dávkování a způsob podání

*Doporučená dávka pro dospělé (včetně starších pacientů)*

Doporučuje se vkapávat jednu kapku do postiženého oka (očí) jedenkrát denně. Optimálního účinku je dosaženo tehdy, pokud je Solusin 50 mikrogramů/ml podáván ve večerních hodinách.

Frekvence podávání přípravku Solusin 50 mikrogramů/ml by neměla překročit podávání jednou denně, protože bylo prokázáno, že častější aplikace má za následek menší účinnost na snížení nitroočního tlaku.

Pokud dojde k opomenutí aplikace jedné dávky, léčba má pokračovat podáním další dávky v obvyklém čase.

Stejně jako u jiných očních kapek se doporučuje pro snížení možné systémové absorpce stisknout slzný váček v oblasti vnitřního očního koutku (bodové uzavření) po dobu jedné minuty. To by se mělo provést bezprostředně po vkápnutí každé kapky.

Kontaktní čočky je třeba před podáním očních kapek vyjmout, po 15 minutách je možné čočky opět vrátit do oka.

Pokud je podáván více než jeden místně účinkující oční přípravek, mezi jednotlivými přípravky je třeba zachovat časový odstup nejméně pěti minut.

## *Děti*

Bezpečnost a účinnost přípravku u dětí nebyla stanovena. Proto se podávání přípravku Solusin 50 mikrogramů/ml dětem nedoporučuje.

### **4.3 Kontraindikace**

Známa přecitlivělost na latanoprost, benzalkonium-chlorid nebo kteroukoli složku přípravku.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Solusin 50 mikrogramů/ml může postupně změnit barvu léčeného oka zvýšením množství hnědého pigmentu v duhovce. Před začátkem léčby by měli být pacienti informováni o možnosti trvalé změny barvy očí. Pokud se přípravek podává jen do jednoho oka, může vzniknout trvalá heterochromie.

Tento efekt byl pozorován především u pacientů se smíšenou barvou duhovky, tj. modrohnědou, šedohnědou, zelenohnědou nebo žlutohnědou. V klinických studiích s latanoprostem nastává změna barvy duhovky obvykle během prvních 8 měsíců léčby, vzácně i během druhého a třetího roku; po čtvrtém roce léčby nebyl tento efekt pozorován. Míra progresse pigmentace duhovky se postupně snižuje a po 5 letech je stabilní. Účinek zvýšené pigmentace po době delší než je 5 let nebyl zkoumán. V otevřené pětileté studii bezpečnosti latanoprostu se projevila pigmentace duhovky u 33 % pacientů (viz bod 4.8). Změna barvy duhovky je ve většině případů mírná a často není klinicky patrná. Incidence u pacientů se smíšenou barvou duhovky se pohybovala v rozmezí 7 – 85 %, s nejvyšší četností u barvy žlutohnědé. U pacientů s homogenně modrými očima nebyla změna zbarvení pozorována. U pacientů s homogenně šedými, zelenými nebo hnědými očima byla změna pigmentace pozorována pouze vzácně.

Změna barvy duhovky je způsobena zvýšením obsahu melaninu v melanocytech stromatu duhovky, nikoliv zvýšením počtu melanocytů. V typických případech se hnědá pigmentace duhovky při okraji zornice koncentricky šíří do periferie postiženého oka, ale může zhnědnout celá duhovka nebo některé její partie. Po ukončení léčby nebyl pozorován další nárůst množství hnědého pigmentu v duhovce. V dosud provedených klinických studiích nebyla tato změna pigmentace doprovázena žádnými symptomy nebo patologickými změnami.

Podáváním přípravku Solusin 50 mikrogramů/ml nedošlo k žádnému ovlivnění pigmentových névů duhovky ani pigmentových shluků na duhovce. V klinických studiích nebyla pozorována žádná akumulace pigmentu v oblasti trabekulární trávčiny ani v oblasti jiných struktur přední komory oka. Na základě pětiletých klinických zkušeností nebyl prokázán žádný klinický důsledek zvýšené pigmentace duhovky a léčba přípravkem Solusin 50 mikrogramů/ml může pokračovat, i když vznikne pigmentace duhovky. Přesto pacienti musí být pravidelně kontrolováni a léčba přípravkem Solusin 50 mikrogramů/ml může být přerušena, jestliže k tomu klinická situace opravňuje.

Zkušenosti s použitím přípravku Solusin 50 mikrogramů/ml u chronického glaukomu s uzavřeným úhlem, glaukomu s otevřeným úhlem u pseudofakických pacientů a u pigmentového glaukomu jsou pouze omezené. S podáváním přípravku Solusin 50 mikrogramů/ml u zánětlivého a neovaskulárního glaukomu, zánětlivých stavů oka nebo kongenitálního glaukomu nejsou žádné zkušenosti. Solusin 50 mikrogramů/ml neovlivňuje zornici nebo jen nepatrně, s jeho podáváním u akutního záchvatu glaukomu s uzavřeným úhlem však rovněž nejsou žádné zkušenosti. U těchto stavů se proto doporučuje používat přípravek Solusin 50 mikrogramů/ml s opatrností do té doby, než bude k dispozici více zkušeností.

O použití přípravku Solusin 50 mikrogramů/ml během perioperativního období u operací šedého zákalu jsou k dispozici pouze omezené údaje z klinických studií. U těchto pacientů se doporučuje zvýšená opatnost při používání přípravku Solusin 50 mikrogramů/ml.

Při používání přípravku Solusin 50 mikrogramů/ml byly hlášeny případy makulárního edému (viz bod 4.8), zejména u pacientů s afakií, s pseudofakií s natrženým zadním pouzdrem čočky nebo

s předněkomorovou čočkou, nebo u pacientů s rizikovými faktory pro cystoidní makulární edém (jako je diabetická retinopatie a retinální žilní okluze). Solusin 50 mikrogramů/ml se má s opatrností pacientům s afakii, s pseudofakii s natrženým zadním pouzdrém čočky nebo s předněkomorovou čočkou, nebo u pacientů se známými rizikovými faktory pro cystoidní makulární edém.

U pacientů se známými predisponujícími rizikovými faktory pro iritidu/uveitidu se doporučuje při podávání přípravku Solusin 50 mikrogramů/ml zvýšená opatrnost.

U pacientů s průduškovým astmatem není dostatek zkušeností, po uvedení přípravku na trh byly ale hlášeny některé případy exacerbace astmatu a/nebo dušnosti. Než bude k dispozici dostatek zkušeností, doporučuje se u pacientů s astmatem používat přípravek Solusin 50 mikrogramů/ml s obezřetností, viz též bod 4.8.

Bylo pozorováno zbarvení pokožky v okolí očníce, převážná většina hlášení pocházela od japonských pacientů. Dosavadní zkušenost říká, že zbarvení pokožky v okolí očnic není trvalé a v některých případech mizí i při pokračování léčby přípravkem Solusin 50 mikrogramů/ml.

Latanoprost může postupně měnit řasy a chloupky léčeného oka a jeho okolí. Tyto změny mohou spočívat v prodloužení, zesílení, pigmentaci, počtu řas nebo chloupků či růstu řas v jiném směru. Změny řas jsou po ukončení léčby reverzibilní.

Solusin 50 mikrogramů/ml obsahuje jako pomocnou látku benzalkonium-chlorid, který může způsobit podráždění oka. Vystříhejte se kontaktu s měkkými očními čočkami. Před použitím přípravku Solusin 50 mikrogramů/ml je nutné kontaktní čočky vyjmout a po 15 minutách je možné je opět nasadit (viz bod 4.2). O benzalkonium-chloridu je známo, že vede ke změně barvy měkkých kontaktních čoček. Bylo popsáno, že benzalkonium-chlorid způsobuje tečkovitou keratopatii a/nebo toxickou ulcerózní keratopatii a může též dojít k podráždění oka. U pacientů se syndromem suchého oka nebo u stavů ohrožujících rohovku, kdy je přípravek Solusin 50 mikrogramů/ml aplikován často nebo dlouho, je nutné pečlivé monitorování.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Definitivní údaje o interakcích nejsou k dispozici.

Po souběžném očním podání dvou analogů prostaglandinu bylo hlášeno paradoxní zvýšení nitroočního tlaku. Proto se použití dvou a více prostaglandinů, analogů prostaglandinu nebo derivátů prostaglandinu nedoporučuje.

#### **4.6 Těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

Bezpečnost přípravku při použití u těhotných žen nebyla stanovena. Přípravek má potenciálně nebezpečné farmakologické účinky ve vztahu k průběhu těhotenství, k plodu nebo novorozenci. Proto by se přípravek neměl užívat během těhotenství.

##### Kojení

Latanoprost a jeho metabolity mohou přecházet do mateřského mléka. Solusin 50 mikrogramů/ml by proto neměly užívat kojící ženy nebo by mělo být kojení přerušeno.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

Stejně jako aplikace ostatních očních přípravků, může podávání očních kapek přechodně vyvolat rozmazané vidění.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Většina nežádoucích účinků se vztahuje k oku. V otevřené pětileté studii bezpečnosti latanoprostu se u 33 % pacientů vyvinula pigmentace duhovky (viz bod 4.4). Jiné oční nežádoucí účinky jsou obvykle přechodné a objevují se po podání dávky.

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle četnosti následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ) a velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ). Četnosti u účinků hlášených po uvedení přípravku na trh nejsou známy.

##### Srdeční poruchy

###### *Velmi vzácné*

Zhoršení anginy pectoris u pacientů s již přítomným onemocněním.

##### Oční poruchy

###### *Velmi časté*

Zvýšená pigmentace duhovky, mírná až střední hyperemie spojivek, podráždění oka (pálení, pocit písku v oku, svědění, bodání a pocit cizího tělesa), změny řas a chloupků (prodloužení, zesílení, pigmentace, nárůst jejich počtu) (většina případů u japonské populace).

###### *Časté*

Přechodné tečkovité eroze rohovky, většinou bez příznaků, blefaritida, bolest oka.

###### *Méně časté*

Otok víčka, suché oko, keratitida, zastřené vidění, konjunktivitida.

###### *Vzácné*

Iritida/uveitida (většina případů u pacientů s predisponujícími rizikovými faktory), makulární edém, symptomatický korneální edém a eroze, periorbitální otok, špatný směr růstu očních řas, které mohou někdy vést k podráždění oka, další řada řas ve štěrbině Meibomových žláz (distichíáza).

##### Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

###### *Vzácné*

Průduškové astma, exacerbace astmatu a dušnost.

##### Poruchy kůže a podkoží

###### *Méně časté*

Kožní vyrážka.

###### *Vzácné*

Lokalizované kožní reakce na víčkách, ztmavnutí kůže víček.

##### Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání

###### *Velmi vzácné*

Bolest na hrudi.

##### **Po uvedení přípravku na trh byly spotánně hlášeny tyto nežádoucí účinky**

*Neznámá frekvence: z dostupných údajů ji nelze určit.*

##### *Poruchy nervového systému*

Bolest hlavy, závrať.

*Srdeční poruchy*

Palpitace.

*Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně*

Myalgie, artralgie.

#### **4.9 Předávkování**

V případě předávkování se kromě podráždění oka a konjunktivální hyperémie neobjevily žádné další oční nežádoucí projevy.

Pokud by došlo k náhodnému požití přípravku Solusin 50 mikrogramů/ml ústy, může být užitečná následující informace: Jedna lahvička obsahuje 125 µg latanoprostu. Více než 90 % léčivé látky je metabolizováno při prvním průchodu játry. Intravenózní infuze 3 µg/kg nevyvolala u zdravých dobrovolníků žádné příznaky, dávka 5,5 - 10 µg/kg však vyvolala nauseu, bolest břicha, závratě, únavu, návaly horka a pocení. U opic byly v nitrožilní infuzi podány dávky do 500 µg/kg bez závažných účinků na kardiovaskulární systém.

Nitrožilní podání latanoprostu opicím vedlo k přechodné bronchokonstrikci. Nicméně u pacientů se středně těžkým bronchiálním astmatem nebyla bronchokonstrikce vyvolána při lokálním podání oka v dávce 7x vyšší než je klinická dávka přípravku Solusin 50 mikrogramů/ml.

V případě předávkování přípravkem Solusin 50 mikrogramů/ml je léčba symptomatická.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: oftalmologika, analogy prostaglandinů

ATC kód: S01EE01

Léčivá látka latanoprost, analog prostaglandinu  $F_{2\alpha}$ , je selektivní agonista prostanoidních FP receptorů, který snižuje nitrooční tlak zvýšením odtoku komorové vody z oka. Snižení nitroočního tlaku u člověka nastupuje zhruba tři až čtyři hodiny po podání a maximálního účinku je dosaženo po osmi až dvanácti hodinách. Snižení tlaku přetrvává minimálně 24 hodin.

Studie provedené na zvířatech i u člověka svědčí o tom, že hlavní mechanismus účinku látky je založen na zvýšení odtoku komorové vody uveosklerální cestou, ačkoliv u člověka bylo zjištěno i určité zvýšení snadnosti odtoku (snížení odtokové rezistence).

Stěžejní studie prokázaly, že Solusin 50 mikrogramů/ml je účinný jako monoterapie. Navíc byly provedeny klinické studie zkoumající kombinované použití. Mezi ně patřily studie, které prokázaly, že latanoprost je účinný v kombinaci s beta adrenergními antagonisty (timolol). Krátkodobé (o trvání 1 - 2 týdny) studie naznačují, že účinek latanoprostu je aditivní v kombinaci s adrenergními agonisty (dipivefrin), perorálními inhibitory karboanhydrázy (acetazolamid) a alespoň částečně aditivní s cholinergními agonisty (pilocarpin).

Výsledky klinických studií prokázaly, že latanoprost nemá významný účinek na tvorbu nitrooční tekutiny. Nebylo zjištěno, že by latanoprost ovlivňoval hematookulární bariéru.

Během výzkumů prováděných na opicích s použitím klinických dávek latanoprost nevykazoval žádné účinky na intraokulární krevní oběh nebo byly tyto účinky pouze zanedbatelné. Během lokální léčby však může dojít ke vzniku lehké až středně těžké konjunktivální a episklerální hyperémie.

Chronická léčba latanoprostem u opic po extrakapsulární extrakci čočky neměla žádný vliv na retinální cévy, jak bylo patrné z vyšetření fluorescenční angiografií.

Během krátkodobé aplikace latanoprostu pacientům s pseudofakií nedošlo k prosakování fluoresceinu v oblasti zadního segmentu oka.

V klinických dávkách neměl latanoprost žádné významné farmakologické účinky na kardiovaskulární ani na respirační systém.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Latanoprost (molekulová váha 432,58) je isopropylesterové proléčivo, který sám o sobě není účinný. Biologickou účinnost získává hydrolýzou na kyselinu latanoprostu.

Toto proléčivo se dobře resorbuje rohovkou a veškerá látka, jež se dostává do komorové vody, se hydrolyzuje během svého průchodu rohovkou.

Studie u člověka svědčí pro to, že vrcholových koncentrací v komorové vodě je dosaženo za přibližně dvě hodiny po lokální aplikaci. Po lokálním podání opicím se latanoprost distribuuje převážně v oblasti předního segmentu oka, ve spojivkách a očních víčkách. Pouze nepatrné množství léku se dostává do oblasti zadního segmentu.

V oku nedochází prakticky k žádnému metabolismu kyseliny latanoprostu. Látka se metabolizuje především v játrech. Plazmatický poločas u člověka je 17 minut. U hlavních metabolitů, kterými jsou 1,2-dinorové a 1,2,3,4-tetranorové metabolity, nebyla ve studiích na zvířeti zjištěna žádná nebo jen velmi malá biologická aktivita. Tyto metabolity se vylučují převážně močí.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Oční i systémová toxicita latanoprostu byla zkoumána u řady živočišných druhů. Obecně platí, že latanoprost je dobře snášen. Jeho bezpečnostní rozpětí je velmi příznivé; dávka vyvolávající projev systémové toxicity je přinejmenším 1000x vyšší než je klinická dávka aplikovaná lokálně do očí. Vysoké dávky latanoprostu, přibližně 100kx překračující klinickou dávku/kg tělesné váhy, podané intravenózně opicím bez provedení anestezie, vedly ke zvýšení dechové frekvence, pravděpodobně jako důsledek krátkodobé bronchokonstrikce. Ve studiích na zvířeti nebyly zjištěny senzibilizující vlastnosti latanoprostu.

U králíků a opic nebyly zjištěny žádné toxické účinky na oko při použití dávek až do 100 µg/oko/den (klinická dávka je přibližně 1,5 µg/oko/den). U opic však latanoprost způsobil zvýšení pigmentace duhovky.

Mechanismus zvýšení pigmentace spočívá zřejmě ve stimulaci tvorby melaninu v melanocytech duhovky, a to bez proliferativních změn. Změna barvy duhovky může být trvalá.

Ve studiích chronické oční toxicity způsobilo podávání latanoprostu v dávce 6 µg/oko/den rozšíření oční šterbiny. Tento účinek je reverzibilní a vyskytuje se při podávání dávek vyšších než je klinická dávka. U člověka nebyl tento účinek pozorován.

V testech reverzní mutace u bakterií, genové mutace u lymfomu myši a v mikrojadéřkovém testu u myši se latanoprost ukázal jako negativní. *In vitro* byly na lidských lymfocytech pozorovány chromozomální aberace. Obdobné účinky byly rovněž prokázány u přirozeně se vyskytujícího prostaglandinu F<sub>2α</sub>, což znamená, že se jedná o účinky společné pro tuto třídu látek.

Výsledky studií mutagenity s využitím *in vitro/in vivo* neplánované syntézy DNA u potkanů byly negativní a znamenají, že latanoprost nemá mutagenní potenciál. Výsledky studií kancerogenního potenciálu u myši a potkanů byly negativní.

Ve studiích na zvířeti nebyly zjištěny žádné účinky latanoprostu na fertilitu samců či samic. Ve studiích embryotoxicity u potkanů nebyly pozorovány žádné embryotoxické účinky intravenózně

podávaného latanoprostu (v dávkách 5, 50 a 250 µg/kg/den). Latanoprost měl však embryoletální účinky u králíků v dávkách 5 µg/kg/den a více.

Dávka 5 µg/kg/den (přibližně 100x vyšší než je klinická dávka) měla významné embryofetální toxické účinky, charakterizované zvýšenou incidencí pozdní resorpce a potratů a sníženou váhou plodů.

Teratogenní potenciál látky nebyl zjištěn.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Benzalkonium-chlorid  
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného  
Bezvodý dodekahydrát hydrogenfosforečnanu sodného  
Chlorid sodný  
Čištěná voda

### **6.2 Inkompatibility**

Ve studiích *in vitro* bylo zjištěno, že při smíchání přípravku Solusin 50 mikrogramů/ml s očními kapkami obsahujícími thiomersal dochází k precipitaci. Při současném podávání takových léků mají být jednotlivé oční kapky aplikovány v odstupu nejméně pěti minut.

### **6.3 Doba použitelnosti**

1 rok

Doba použitelnosti po otevření lahvičky: 4 týdny.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2°C - 8°C).

Uchovávejte lahvičku v krabici, aby byl léčivý přípravek chráněn před světlem.

Po prvním otevření lahvičky: uchovávejte při teplotě do 25°C. Přípravek by měl být po 4 týdnech zlikvidován, i když nebyl spotřebován úplně.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

LDPE lahvička s HDPE šroubovacím uzávěrem.

Jedna lahvička obsahuje 2,5 ml očních kapek, což odpovídá přibližně 80 kapkám roztoku.

Velikost balení: 1 x 2,5 ml, 3 x 2,5 ml a 6 x 2,5 ml.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Návod k použití přípravku, zacházení s ním (a k jeho likvidaci)**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

GENERICON s.r.o.

Anny Letenské 1108/15

120 00 Praha 2 – Vinohrady

Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

64/571/09-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

29.7.2009

**10. DATUM REVIZE TEXTU**  
14.4.2010